※※2015年7月15日（第3版）
※2014年9月1日（第2版）

承認番号	22600BZX00279000

0902

機械器具10　放射性物質診療用器具
高度管理医療機器　放射性医薬品合成設備　JMDN 70009000

特定保守管理医療機器（設置）　放射性医薬品合成設備 NEPTIS® plug-01

【禁忌・禁止】

1. florbetapir（^{18}F）注射液製造用カセットを注意深く検査し、異物混入等の異常が認められた場合は使用しないこと。
2. florbetapir（^{18}F）注射液の品質規格に適合しない場合はその注射液は使用しないこと。

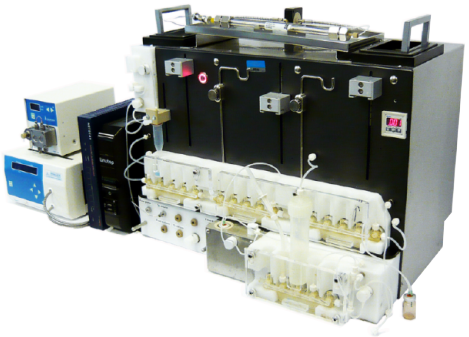
【形状・構造及び原理等】

構造・構成ユニット

1．構成
(1) 標準構成品
1) 合成装置
- 合成装置本体
- セミ分取用高速液体クロマトグラフ（HPLC）
  HPLCポンプ
  UV検出器

2) 管理用コンピュータ
- 管理用PC
- サーバー
- ルーター

3) 合成装置アクセサリ
4) florbetapir（^{18}F）注射液製造用カセット
(2) 使用者により調達される関連品
1) 0.22μmフィルター
2) ニードル
3) シリンジ
4) 滅菌済バイアル
5) HPLCカラム
6) その他：チューブ、コネクタ、ルアーロックキャップ、廃液用ボトル等



装置の外観

2．電気的定格
合成装置本体
定格電圧　：　100-120Vac
電源周波数：　50-60Hz
電源入力　：　2.0A

3．電撃に対する保護の形式と程度
合成装置本体
保護の形式：　クラスI
保護の程度：　なし（装着部をもたない）

4．寸法（W×D×H）及び質量
合成装置本体
寸法（mm）：　560×400×420
質量（kg）　：　38

作動・動作原理

1．^{18}Fの生成
サイクロトロンで加速されたプロトンを[^{18}O]水に照射し、^{18}F放射性核種を生成する。

2．[^{18}F]フッ化物の捕捉
[^{18}F]フッ化物活性体を固相抽出カートリッジに通して捕捉する。

3．クリプタンド222-炭酸カリウム-[^{18}F]フッ化物の溶出
クリプタンド222-炭酸カリウム-アセトニトリル-注射用水の溶液を加えて[^{18}F]フッ化物を溶出する。

4．クリプタンド222-炭酸カリウム-[^{18}F]フッ化物の乾燥
クリプタンド222-炭酸カリウム-[^{18}F]フッ化物を、不活性ガス気流中において減圧下で加熱して乾燥する。

5．放射性標識化
AV-105[florbetapir（^{18}F）の前駆体]のジメチルスルホキシド溶液をクリプタンド222-炭酸カリウム-[^{18}F]フッ化物に加え、加熱する。

6．脱保護
この液に3mol/L塩酸を加えて、加熱後、冷却する。

7．中和
この液に1mol/L水酸化ナトリウム及び5%アスコルビン酸ナトリウム溶液を加える。

8．初期精製
この液を5%アスコルビン酸ナトリウム溶液で洗浄した固相抽出カートリッジに通液する。アセトニトリルを加えてカートリッジからflorbetapir（^{18}F）を溶出し、5%アスコルビン酸ナトリウム溶液で希釈する。

9．HPLCによる精製
この液をセミ分取用HPLCに通し、移動相にアセトニトリル／0.5%アスコルビン酸ナトリウム溶液（11:9）を用いて溶出する。florbetapir（^{18}F）の分画を回収し、0.5%アスコルビン酸ナトリウム溶液で希釈する。

10．HPLC移動相の除去
この液を固相抽出カートリッジに通し、0.5%アスコルビン酸ナトリウム溶液で洗浄する。

11．溶出
このカートリッジに無水エタノールを加えてflorbetapir（^{18}F）を溶出し、0.5%アスコルビン酸ナトリウムを含む生理食塩液に加える。

12．無菌ろ過及び希釈
この液をフィルター（孔径0.22μm）でろ過し、バイアルに入れ、florbetapir（^{18}F）注射液とする。必要に応じて、フィルター（孔径0.22μm）でろ過した10％エタノール、0.45％アスコルビン酸ナトリウム及び0.81％塩化ナトリウムを含む水溶液を加えて希釈する。

【使用目的、効能又は効果】

本装置は、遠隔操作により自動的に放射性標識化合物であるflorbetapir（^{18}F）の注射剤を製造するために用いる。
なお、florbetapir（^{18}F）の効能・効果は、アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化である。

【品目仕様等】

合成性能

項目	仕様
合成時間	90分以下
収率（減衰補正値）	10％以上
florbetapir（^{18}F）注射液の容量（希釈前）	15mL±5mL

florbetapir（^{18}F）注射液の品質規格

本装置によって合成された放射性標識化合物溶液を薬剤として用いるにあたり、合成毎（ただし、DMSOの試験は約12ヵ月毎）に以下の品質試験を実施しなければならない。以下にflorbetapir（^{18}F）注射液の品質規格を示す。

試験項目	試験方法	規格
性状（外観）	目視検査	無色澄明の溶液で、たやすく検出される粒子を認めない
pH	pH試験紙又はpH計	5.5～8.0
放射化学的純度	放射計-HPLC	90％以上
放射化学的異物	放射計-HPLC	個々に5％以下
florbetapir F 19濃度	UV-HPLC	5.0μg/mL以下
化学的異物	UV-HPLC	個々の異物：0.25μg/mL以下 合計量：0.50μg/mL以下
放射化学的同一性：florbetapir F 19標準物質との比較	放射計-及びUV-HPLC	florbetapir F 19標準物質と比較したflorbetapir（^{18}F）の相対保持時間：0.92～1.08
確認試験（^{18}F半減期）	半減期測定	105～115分
放射能強度	放射能測定	500～1900MBq/mL （合成終了時）
エタノール	GC/FID	8～12％
アスコルビン酸ナトリウム	反射光測定	3.8～5.2g/L
クリプタンド222	比色分析	50μg/mL以下
残留溶媒	GC/FID	アセトニトリル：410ppm以下 DMSO：5000ppm以下
エンドトキシン	日局[注1)]	15.0EU/mL未満
フィルター完全性（13mm、33mm）	バブルポイント試験	37psi以上
無菌	日局[注2)]	適合（菌の発育を認めない）[注3)]

注1）比色法の場合には、校正済みのカートリッジを利用した簡易型エンドトキシン測定システム（Endosafe-PTS®等）を使用する。
注2）サンプル数とサンプル量は、florbetapir（^{18}F）注射液の特性を踏まえ変更する。
注3）試験結果は投与後に判明する。

本装置の設置時及び必要に応じて、装置が使用可能な状態にあることを確認するために、連続3ロットにつきプロセスバリデーションを実施し、規格に適合していることを確認すること。

【操作方法又は使用方法等】

本装置の操作手順を以下に示す。なお、使用前に取扱説明書を熟読すること。

操作手順

1．試薬類準備エリア及び製造作業エリアの清掃
試薬類準備エリア、製造作業エリア及び無菌ルームを清掃する。

2．合成装置及びアクセサリの準備
セミ分取用HPLC及び使い捨て部以外の液流路を洗浄する。前回の合成で使用したカセットを取り外す。廃液ボトル及び[^{18}O]水回収ボトルに液が残っていれば必要に応じて処理する。

3．試薬類及び合成装置装着品の準備
(1) 製造に必要な資材と装置を記録する。
(2) 試薬類と合成装置装着品を準備する。

4．合成装置用ソフトウェアの起動とハードウェアテスト
(1) 合成装置用ソフトウェアを起動し、ログインする。
(2) ハードウェアテストを開始する。
(3) ハードウェアテストの結果が基準に適合したことを確認する。

5．カセットの取付け
(1) カセットの目視検査を行う。
(2) カセットを取り付ける。

6．カセットテスト（キットテスト）
(1) 合成装置用ソフトウェアの操作パネルからキットテストを開始する。
(2) キットテストの結果が基準に適合したことを確認する。

7．試薬類の取付けと合成装置装着品の接続
(1) 試薬類を取り付け、合成装置装着品を接続する。
(2) HPLC用UV検出器のスイッチを入れ、波長を設定する。
(3) HPLCポンプの流速を設定する。
(4) HPLCポンプのスイッチを入れ、カラムを移動相で平衡化する。
(5) UV検出器の自動ゼロ点調整を行う。
(6) ガスパージを開始する。
(7) 放射線遮蔽箱のドアを閉じる。

8．florbetapir（^{18}F）の合成、精製及び移送
(1) ターゲット物質をアンロードし、[^{18}F]フッ化物を合成装置に移送する。
(2) 合成を開始する。
(3) florbetapir（^{18}F）の合成、精製及び移送を行う。
(4) HPLCポンプの電源を切る。

9．無菌ろ過及び希釈
(1) 中間バイアル内の液を無菌ろ過フィルターに通して、バルクバイアルに移し、florbetapir（^{18}F）注射液とする。
(2) 必要に応じて、無菌ろ過フィルターを通した製剤と同じ添加剤組成の希釈液を加える。

10．florbetapir（^{18}F）注射液の品質試験
(1) 試験用の検体を採取し、品質試験を行う。【品目仕様等】の「florbetapir（^{18}F）注射液の品質規格」に品質試験項目を示す。
(2) 品質試験に適合した注射液を投与する。

11．製造後の処理
(1) 合成結果報告書が作成される。
(2) 窒素ガス及び圧縮空気の供給を中止し、合成装置のスイッチを切り、合成装置用ソフトウェアを終了する。

(3) セミ分取用HPLC及び液経路の使い捨て以外の部分を洗浄し、廃液ボトル中の液を処理する。

【使用上の注意】※※

1．重要な基本的注意

(1) 機器使用に関する事項

1) 本装置の操作及び放射性医薬品の取扱いについて十分な訓練を受けた者以外は本装置を使用しないこと。

2) 本装置は、取扱説明書を熟読し、内容を理解した上で使用すること。

3) 本装置使用前

3)-1 取扱説明書の規定に従い、本装置の設定を行うこと。

3)-2 カセット等のディスポーザブル製品は単回使用であるため、各ロットの合成毎に、新品を使用すること。なお、使用前にはカセットを注意深く検査すること。

3)-3 本装置の液流路のうち、使い捨て以外の部分については使用前に洗浄を行うこと。

4) 本装置が故障したり、不具合が生じたときは自分で修理せず、保守サービス連絡先に連絡すること。

5) 装置は改造しないこと。

6) 保守点検は取扱説明書を参考にして行うこと。

7) 付属の電源コードは本装置以外には使用しないこと。

8) その他の注意事項についても取扱説明書を参照すること。

(2) 設置場所に関する要件

十分な放射線遮蔽能があり、適切な放射線検出器の付いた放射線遮蔽箱（ホットセル）内に設置すること。

(3) 作業環境の要件

「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準」（日本核医学会）の「I.製造基準」に準拠した作業環境を構築すること。

(4) 試薬類及び合成装置装着品

試薬類及び合成装置装着品は取扱説明書に記載の規格に適合することを確認してから使用すること。

2．その他の注意

以下のflorbetapir（^{18}F）注射液の投与に関する情報を参照し、各医療機関において、院内製剤として医療法及び関連規則の下で適切に調製・使用すること。

(1) 組成・性状

成分	florbetapir（^{18}F）
添加物	アスコルビン酸ナトリウム 無水エタノール 生理食塩液

性状については、「florbetapir（^{18}F）注射液の品質規格」を参照

(2) 効能・効果

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

(3) 用法・用量

florbetapir（^{18}F）注射液370MBq（10mCi）を静脈内投与し、投与30～50分後に10分間撮像する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
florbetapir（^{18}F）注射液を総容量10mL以下で単回静脈内投与するとき、推奨される放射線用量は370MBq（10mCi）であり、質量用量は最大50μgである。florbetapir（^{18}F）注射液の投与に引き続いて日局生理食塩液を急速静注する。

(4) 重要な基本的注意

1) florbetapir（^{18}F）注射液を用いたPET検査の実施にあたっては、日本核医学会、日本認知症学会及び日本神経学会の定めるガイドライン「アミロイドPETイメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」に基づき、適切な対象者に検査を実施すること。特に無症候者に対するアルツハイマー型認知症の発症前診断を目的としてflorbetapir（^{18}F）注射液を用いたPET検査を実施しないこと。（一部の認知機能が正常な高齢者及びアルツハイマー型認知症以外の認知症患者にも脳内アミロイドベータプラークが認められる場合があるため）

2) アルツハイマー型認知症の患者には脳内アミロイドベータプラークが認められるが、他の認知機能障害の患者や認知機能が正常な高齢者にも脳内アミロイドベータプラークが存在することがあるため、アルツハイマー型認知症の診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること。

(5) 副作用

国内臨床試験において、55例中1例（1.8%）に副作用（倦怠感）が認められた。外国臨床試験における副作用は以下のとおりであった。

外国臨床試験における副作用

副作用分類	1～10%未満	0.1～1%未満
皮膚		注入部位発疹、注射部位反応（出血、刺激、疼痛）、そう痒症、蕁麻疹
その他	頭痛	味覚異常、潮紅

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。［妊娠中又は授乳中の婦人を対象とした臨床試験は行われていない。］

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被ばくによる不利益を上回ると判断される場合のみ投与すること。なお、授乳婦に投与した場合、florbetapir（^{18}F）の半減期を考慮し、投与後24時間は授乳を中止するよう指導すること。［florbetapir（^{18}F）のヒト母乳中への移行は不明である。］

(7) 適用上の注意

1) florbetapir（^{18}F）注射液の取扱い及び投与は、訓練及び経験を積んだ者が行うこと。医療関係者や患者が無用に被ばくをしないように注意すること。

2) florbetapir（^{18}F）注射液は静脈内注射にのみ使用すること。

3) 合成終了後の注射液は室温で保存し、10時間以内に使用すること。

4) バイアル及びシリンジは適切な放射線遮蔽能を備えた容器に保管すること。

5) florbetapir（^{18}F）注射液を用いて撮像した画像の読影は、アミロイドPETイメージングにおける読影の訓練や経験を積んだ者が行うこと。

(8) その他

一連の*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験において、florbetapir（^{19}F）（florbetapir（^{18}F）の非放射体）の遺伝毒性を評価した。細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）では、5種の試験菌株のうち2種で復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験では、3時間の処理では代謝活性化系の存在に関わらず構造異常を有する細胞比率の増加は認められなかった。一方、代謝活性化系の非存在下22時間の処理では、検討した全ての濃度で構造異常を有する細胞比率の増加が認められた。*In vivo*小核試験では、ラットにflorbetapir（^{19}F）を1日2回、3日間反復投与した。その結果、投与可能最大量の372μg/kg/日において、小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。florbetapir（^{18}F）のがん原性並びに受胎能及び生殖発生に対する影響について、動物での評価は実施されていない。

(9) 薬物動態

1) 分布

florbetapir（^{18}F）は投与後、短時間で急速に全身に分布することが示唆された。florbetapir（^{18}F）は脳へ急速に取り込まれ、速やかに排出された。また、循環系からの速やかな消失と肝臓及び胆嚢への分布が認められた。被ばく線量が最も高い臓器は胆嚢壁であった。

線量測定

florbetapir（^{18}F）注射液の投与には患者の放射線被ばくが伴う。日本人健康成人にflorbetapir（^{18}F）注射液を単回静脈内投与したときの生体内分布に基づく器官別の吸収線量及び実効線量を以下に示す。

器官	平均	標準偏差
	mGy/370MBq	mGy/370MBq
副腎	4.9	0.3
脳	5.8	0.8
乳房	2.8	0.3
胆嚢壁	99.2	61.8
下部大腸壁	6.0	0.7
小腸	10.0	1.9
胃壁	4.4	0.3
上部大腸壁	11.1	2.3
心臓壁	6.3	1.2
腎臓	6.6	1.1
肝臓	11.6	6.3
肺	3.1	0.2
筋肉	3.7	0.3
卵巣	5.1	0.3
膵臓	5.6	0.6
赤色骨髄	5.7	0.4
骨形成原細胞	12.1	1.4
皮膚	2.7	0.3
脾臓	3.9	0.4
精巣	3.4	0.3
胸腺	3.4	0.5
甲状腺	3.4	0.5
膀胱壁	16.4	10.2
子宮	5.4	0.5
全身	4.3	0.1
実効線量	5.5mSv/370MBq	0.7mSv/370MBq

2）代謝

florbetapir（^{18}F）の総放射性活性物質は血中から速やかに消失し、投与1分後には投与量の約20.0％が、投与5分後及び20分後にはそれぞれ約6.7％及び約3.9％が血中に残留していた。投与20分後における主要な血中残留放射性標識化合物はflorbetapir（^{18}F）（1.4％）、極性代謝物（^{18}F-Polar）（1.4％）及びflorbetapir（^{18}F）の脱メチル代謝物（1.1％）であった。

3）排泄

florbetapir（^{18}F）は主に肝クリアランス及び胆嚢や腸への排泄により体内から消失する。膀胱にわずかの蓄積と排泄が認められた。尿中の放射活性は極性代謝物によるものであった。

(10) 臨床成績

1）読影者盲検試験（国内）[1)]

国内で実施された読影者盲検試験において、florbetapir（^{18}F）注射液投与50分後に10分間撮像したPET画像に対する定性的評価（アミロイドベータ（Aβ）陽性/陰性）の多数決判定を行った。Aβ陽性と判定された被験者の割合はアルツハイマー型認知症（AD）患者、軽度認知機能障害（MCI）患者、認知機能が正常な被験者でそれぞれ、80.0％、33.3％、16.7％であり、3つの診断群間全体、AD患者とMCI患者間、及びAD患者と認知機能が正常な被験者間いずれにおいても統計学的に有意な差が認められた（p値=0.0008、0.0253、0.0004）。florbetapir（^{18}F）を用いたPET画像の定性的評価結果を以下に示す。

	AD患者（N=15）	MCI患者（N=15）	認知機能正常者（N=18）	合計（N=48）
Aβ陽性	12（80.0％）	5（33.3％）	3（16.7％）	20（41.7％）
Aβ陰性	3（20.0％）	10（66.7％）	15（83.3％）	28（58.3％）
p値[注1)]		0.0253[注2)]	0.0004[注2)]	0.0008[注3)]

注1）Fisherの直接確率計算
注2）AD患者群との比較
注3）3群全体での比較

2）読影者盲検試験（外国）[2)]

外国で実施されたflorbetapir（^{18}F）を用いたPET画像とAβ病理との相関を検討した読影者盲検試験において、PET撮像から24ヵ月以内に剖検された59例について、多数決判定によるPET画像の定性的評価結果とProbable/definite ADの病理診断の診断一致率を測定した。Probable/definite ADの感度及び特異度はそれぞれ92％及び100％であった。Probable/definite ADの正確度は95％であった。

(11) 薬効薬理

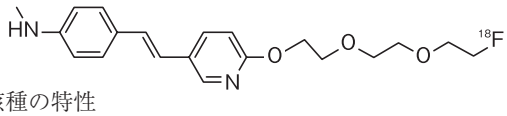
アミロイドベータプラークはアルツハイマー型認知症の特徴的な神経病理所見のひとつである。florbetapir（^{18}F）はアミロイドベータプラークに結合し、^{18}F同位体から生成された陽電子シグナルをPETにより検出する。アルツハイマー型認知症患者の脳を用いた従来の神経病理学的染色と本剤の*in vitro*結合試験において、本剤の結合とアミロイドベータプラーク沈着の間に統計学的に有意な相関性が認められた（p<0.0001）。また、florbetapir（^{18}F）は他の神経原線維変化（タウ沈着）には結合を示さなかった。

撮像結果が陽性であった被験者の脳におけるflorbetapir（^{18}F）の時間放射能曲線は、投与直後から投与後30分に持続的な増加傾向を示し、それ以降、投与後90分までは安定していた。

(12) 有効成分に関する理化学的知見

一般名：florbetapir（^{18}F）（INN）

構造式：



放射性核種の特性

^{18}F　：

- 物理的半減期　：109.77分
- 主γ線エネルギー：511keV

(13) 主要文献

1）社内資料：アルツハイマー型認知症患者、軽度認知機能障害患者及び認知機能が正常な被験者を対象とした多施設共同、非盲検、並行群間比較試験

2）Clark, C. M. et al.: Lancet Neurol., **11**, 669（2012）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
住所：〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号
電話：0120-360-605

【臨床成績】

本装置の有効性を指標として実施した臨床試験はないため、臨床成績は省略する。[florbetapir（^{18}F）注射液の臨床成績は、「その他の注意」の「臨床成績」の項参照]

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1．保管方法

(1) 合成装置本体：5～40℃（詳細については取扱説明書を参照のこと）

(2) カセット：30℃以下（冷蔵保存や冷凍保存は避けること）

2．**使用期限**
カセット：カセットの包装に表示

【保守・点検に係る事項】

使用者による保守点検事項

1．本装置を使用する前に装置と部品を目視検査すること。損傷又は劣化について注意深く検査すること。必要に応じて部品（配管等）を交換すること。
2．本装置と部品は定期的に検査すること。
3．長期間使用しなかった後には、装置が正常に作動することを確認するなど、追加の点検を行うことが望ましい。
4．保守の概要
本装置の適格性について毎年再点検すること。

業者による保守点検事項

1．定期的保守・点検を毎年行うこと。
2．正規のサービス業者は本装置の適格性について毎年再点検を行う。
3．保守サービス契約を結ぶことが望ましい。

【包装】

1台単位で梱包

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】※

製造販売元：日本イーライリリー株式会社
住所：　〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

製造業者：Optimized Radiochemical Applications sprl
オプティマイズド ラジオケミカル
アプリケーションズ エスピーアールエル
国名：　ベルギー

製造業者：ROTEM INDUSTRIES LTD.
ローテム インダストリーズ エルティーディー
国名：　イスラエル

製造業者：ABX advanced biochemical compounds
Biomedizinische Forschungsreagenzien GmbH
エービーエックス アドバンスト バイオケミカル
コンパウンズ ビオメディツィニッシェ
フォルシュンシュレーゲンツィン ゲーエムベーハー
国名：　ドイツ

発売元：株式会社 日立製作所 ヘルスケア社
住所：　〒101-8010 東京都千代田区外神田4丁目14番1号
秋葉原UDX20階
電話：　03-4564-9388　　FAX：03-4564-3594

保守サービス連絡先：日立アロカメディカル株式会社
住所：　〒198-0023 東京都青梅市今井3丁目4番22号

NEPTIS®は、Optimized Radiochemical Applications sprl社の登録商標です。